

Best Available Copy

PATENTS • BREVETS

**BREVALEX**

TRADE MARKS • MARQUES • DESIGNS • DROITS &amp; MODELES • COPYRIGHT • DROITS D'AUTEUR • LICENSING • LICENCES

**BREVATOME**

Paris, October 3rd, 2002

**FMC CORPORATION**  
1735 Market Street  
PHILADELPHIA, PA 19103  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
Attention to Mr. Paul A. FAIR

Y.REF : 60287

O.REF : **BT 1113 PA**  
SP-3778-PA/mbRE : French patent application  
n° 2 711 918 (Pierre Fabre Cosmetique)VIA FACSIMILE - 23 pages  
ORIGINAL SENT BY MAIL

Dear Sirs,

Please find enclosed herewith a copy of the translation of the above identified published French patent application into English.

Please also note that said French patent lapsed on 07.30.2002.

The corresponding EP Patent EP-B1-0 726 757 seems to be still valid in France (see granted claims of said EP patent in our previous letter) but lapsed in Austria, Germany, Spain, UK, Ireland, and Portugal.

Our debit note is enclosed herewith.

Very truly yours,



Philippe AUDIER

Encl. : Translation  
Debit note (by mail)

ABSTRACTDERMATO-COSMETIC FORMULATION, PARTICULARLY  
PHOTOPROTECTIVE FORMULATION AND THEIR PREPARATIONMETHOD

The present invention relates to a dermato-  
cosmetic formulation characterised in that it consists  
of a stable microsphere dispersion which comprises:

- 5       - an oily phase, containing at least one metal  
oxide,
- an aqueous gel, constituting the continuous  
phase,
- a lipophilic isolating agent.

10       It also relates to a method to prepare such a  
Formulation.

Figure 1

DERMATO-COSMETIC FORMULATION, PARTICULARLY  
PHOTOPROTECTIVE FORMULATION AND THEIR PREPARATION  
METHOD

The present invention relates to new formulations for topical use, in dermatology and/or cosmetology.

The multiplication in the active ingredients that can be used in topical applications has led to research  
5 to find formulations enabling the coexistence in the same formulation of active ingredients showing very different physicochemical properties.

To resolve incompatibility phenomena between the different ingredients, formulations in the form of  
10 water/oil or oil/water emulsions have been widely used.

However, they require the presence of one or more surfactants, which generally have an irritant action on the skin. In addition, in the case of formulations comprising a particular agent, texture and cosmetic  
15 acceptability problems are involved, which prohibit excessively high particle concentrations and make it necessary to increase the concentrations of the other active ingredients. Finally, after application, the persistence of the film formed on the surface of the  
20 skin is reduced, particularly for oil/water emulsions since the emulsion breaks down easily in the presence of water or perspiration; it is particularly problematic in the case of photoprotective formulations intended to be applied on subjects liable to go  
25 swimming and on whom it is important to maintain long-term and effective protection; in the latter case, signs of intolerance generated by the presence of

numerous filters (e.g. oxybenzone and PAHA) create a need for formulations wherein the content of said ingredients could be reduced.

These aims, and others which will emerge in the disclosure below, may be achieved with a dermatocosmetic formulation characterised in that it consists of a stable microsphere dispersion which comprises:

- an oily phase, containing at least one metal oxide,
- 10 - an aqueous gel, constituting the continuous phase,
- a lipophilic isolating agent.

Preferentially, in the formulations according to the invention, the lipophilic isolating agent is a surfactant wherein the HLB is less than or equal to 3.

The formulations according to the invention are microdispersions. Unlike the emulsions of the prior art, they do not contain any ingredient acting on the interfacial tension classified as water/oil or oil/water emulsifiers.

Therefore, there is no decrease in interfacial tension with intermediary lamellar structure formation, but, on the contrary, agents with an HLB = 3 increase this parameter and dissociate the oily phase from the aqueous phase.

In addition, in the particular case of photoprotective products, the oily continuous phase was considered to be essential for a satisfactory formulation, particularly for lipophilic photoprotective formulations.

The incorporation of the oily phase, containing metal oxides in the gel phase, shows a well-known incompatibility between the gel phase and the metal oxides. A brittle exuding gel is formed, rendering the preparation of the microdispersion impossible.

This incompatibility has been overcome in an unexpected manner by the formulations of the present invention.

The aqueous gel preferentially comprises an acrylate and/or alkyl acrylate polymer. Advantageously, ramified acrylate/C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> alkylacrylate polymers such as Pemulen ® marketed by BF Goodrich, particularly Pemulen ® TR1 and TR2 are used. The acrylate polymer is preferentially present at a rate of 0.01 to 2% by weight of the finished formulation.

Such a gel is composed of a network, wherein the oily microspheres are dispersed in the presence of the surfactant with an HLB < 3.

The lipophilic isolating agents suitable for the formulations according to the invention include: sorbitan trioleate, sorbitan tristearate, diglycerol tetrastearate, polyglycerol and fatty acid ester, decaglycerol decastearate, glycerol mono and dioleate and propylene glycol, glycerol mono and dioleate, sorbide dioleate, nonylphenol POE-1, perfluor polymethyl isopropyl ether.

The lipophilic isolating agent is preferentially present at a concentration between 0.1 and 5% by weight of the finished formulation.

Other elements may be incorporated in the aqueous phase, particularly to increase its stability, modify

the viscosity, rheology and texture of said gels, and particularly any gelling element of natural or synthetic origin such as Alginate, carrageenin, Xanthan gum, Carbomer: Carbopol 934, 980, 940, etc., ETD 2001, cellulose derivative (Methocel, etc.).

Other hydrophilic molecules may be included to give a moisturising, emollient nature and also water-soluble sun filters (Eusolex 232, etc.).

Optionally, the aqueous gel of the formulations according to the invention contains a carboxyvinyl polymer at a concentration between 0 and 5%.

The microspheres of the oily phase contain particles wherein the diameter is preferentially less than or equal to 20  $\mu\text{m}$ . The formulations according to the present invention are particularly suited to the formulation of particles between 10 and 200 nm in diameter, contained in the oily phase microspheres.

According to one of the aspects of the invention, the particles are selected from ultrafine mineral screens, coated or not, in the form of powder, oily paste, ready-to-use dispersion, such as:

- . Ultrafine  $\text{TiO}_2$  (10 to 150 nm)
- P 25 and T 805 (Degussa)
- MT100 T (Unipex)
- TiOvall (Tioxide)
- . Ultrafine  $\text{ZnO}$  (10 to 200 nm)
- Z Cote (Unipex)
- Neutral zinc (Harmann and Rheimer)
- Spectravell (Tioxide)
- . Other metal oxides (iron, cerium, aluminium, zirconium, etc.).

Said particles may also be selected from mixtures of pigments of larger grain size such as iron oxide, mica titanium,  $TiO_2$ ,  $ZnO$ , Talc, of a particle size less than 20  $\mu m$ . Optionally, they may be supplemented with  
5 Barium sulphate or boron nitride.

Preferentially, the nanoparticulate or microparticulate metal oxides are coated with lipophilic compounds in order to isolate the minerals electrically and optimise their stability in the  
10 Formulation.

The coating may be carried out using any anti-radical or antioxidant isolating compounds (lecithins, alumina, stearic acid, amino acid, ester, silicone, etc.), or with certain liposoluble organic filters.

15 The metal oxide(s) is/are preferentially present at a rate of 0.1 to 2.5% by weight of the finished Formulation.

The oily phase may also contain various elements usually used in the composition of oily phases of  
20 cosmetic products, esters, volatile or residual silicone, oily active ingredient, 10 to 40 nm nanoparticulate derivatives, of biological origin such as purified and nanomised Eumelanine (Sepia-Melalink-Melio-California), preservatives, fragrances, plant  
25 oils, mineral oils, antioxidants, etc.

According to a particularly advantageous aspect of the invention, the formulations are photoprotective formulations consisting of a microdispersion of an oily phase comprising microparticles, in an aqueous gel in  
30 the presence of a surfactant with an HLB less than or

equal to 3, and which also contains at least one organic filter.

The liposoluble organic filters are present in the oily phase and may particularly be selected from the following compounds, at the maximum concentrations given:

SUBSTANCES	MAXIMUM AUTHORISED CONCENTRATION
- 4-aminobenzoic acid	15%
- N,N, N-trimethyl(oxo-2-bornylidene) methyl-4 anilinium methyl sulphate	6%
- Homosalate (INN)	15%
- Oxybenzone (INN)	10%
- 3-Imidazol-4 yl acrylic acid and its ethyl ester	2% (expressed in acid)
- 3-3'-(1,4 phenylenedimethylidene) bis (7,7-dimethyl-2-oxobicyclo- 2,2,1) heptane-1-methane sulphonic acid and its salts	10% (expressed in acid)
- 4-N Dipropoxy ethyl aminobenzoate (mixture of isomers)	5%
- 4-polyethoxy ethyl aminobenzoate	10%
- Glycerol 1-(4-aminobenzoate)	5%
- Ethyl-2 hexyl 4-(dimethylamino)- benzoate	8%
- Ethyl-2 hexyl salicylate	5%



## Best Available Copy

7

- Isopentyl	4-methoxycinnamate	10%
(mixture of isomers)		
- Ethyl-2 hexyl	4-methoxy cinnamate	10%
- 2-hydroxy	4-methoxy 4-	4%
methylbenzophenone (mexenone (INN))		
- Dioxybenzone		3%
- Menthyl anthranilate		5%
- Amyl dimethyl PAHA		5%
- Ethoxy ethyl p-methoxycinnamate		3%
- Diethanolamine p-methoxycinnamate		10%
- Digalloyl trioleate		5%
- Octocrylene		10%
- TEA salicylate		12%
- Benzophenone-1		3%
- Benzophenone-2		
- Alpha-(oxo 2-bornylidene-3)-toluene-		
4 sulphonic acid and its salts		6%
	(expressed in	
	acid)	
- Camphor 3-(4'-methylbenzylidene)		6%
- Camphor 3-benzylidene		6%
- 4-isopropyl-dibenzoylmethane		5%
- Isopropyl-4 benzyl salicylate		4%
- Tert-butyl-4 phenyl)-1 methoxy-4		
phenyl)-3 propanedione-1,3		5%
- 2,4,6-trianilino- (p-carbo-2' ethyl		
hexyl-1'-oxi) 1,2,3 triazine)		5%
- Benzophenone-5		
- Benzophenone-6		
- Benzophenone-9		
- Isopropyl methoxycinnamate		

Indeed, the Applicant demonstrated, unexpectedly, that there is a photoprotective activity synergy between the organic filters and particulate filters present in the oily phase of the dispersions according to the invention.

This synergy was demonstrated by comparing the results of an organic filter/mineral screen pair in a conventional excipient and in the formulations according to the invention. It makes it possible to reduce the number and quantity of organic filters in contact with the skin.

One of the hypotheses, which are no way intended to limit the invention, is that, due to the individualisation of the photoprotective oily globules by the highly lipophilic compounds, not only a remarkable compatibility with the excipient is observed, but also an ideal distribution of the mineral screens on the surface of the isolating membrane.

In addition, the protection is identical over time, the dispersed crystals do not reaggregate in the formulation. By ensuring the dispersion of the metal oxides on the skin after the application of the preparation with the presence of the compound with an HLB = 3, sun protection is potentialised by means of a very strong synergy between the absorption of the organic filters and the intense reflection of the dispersed mineral screens.

It is also possible to use water-soluble chemical filters, which are then present in the continuous aqueous phase.

The present invention also relates to a method to prepare a dermatological and/or cosmetic formulation, characterised in that:

5 a) a homogeneous mixture of the microparticles with the other ingredients of the oily phase is produced,

b) a lipophilic isolating agent is added to the mixture in step a),

10 c) a gel comprising an acrylic polymer in an aqueous phase is prepared,

d) dispersion is carried out with stirring of the mixture obtained following step b) in the aqueous phase obtained following step c),

15 e) the dispersion obtained is neutralised with a base, so as to obtain a microdispersion with a pH between 6 and 8.

Therefore, the formulations according to the invention are formulated for example as follows:

20 1) Preparation of aqueous phase 1% to 99%  
. Pemulen  
. Carbomer  
. Methocel HC  
. Aqueous ingredient

25 The constituents are dispersed in water and homogenised.

30 2) Preparation of oily phase 1% to 80%  
- Coated pigment or ultrafine metal oxides  
- UVB-UVA organic filters  
- Oily ingredient  
Mix homogeneously cold or hot.

3) Lipophilic isolating agent 0.1% to 5%

Add the surfactant to the oily phase.

4) Perform dispersion with very strong stirring of the oily phase in the aqueous phase (the opposite is also possible).

5) Neutralisation of external phase with a base such as TEA or AMP.

The following examples are intended to illustrate the invention, but in no way limit its scope.

These examples refer to the following figures:

Figure 1: Comparison of the sun protection factors (SPF) obtained with 1%  $\text{TiO}_2$  and variable concentrations of cinnamate, in formulations according to the prior art and in formulations according to the invention.

Figure 2: Comparison of anti-UVB PI with 8% cinnamate combined with increasing concentrations of ultrafine  $\text{TiO}_2$  in formulations according to the prior art and in formulations according to the invention.

#### Example 1: Emulsifier-free zinc oxide baby cream

- Zinc oil	0.5%	to	20%
- Fish oil	0.1%	to	10%
- Mineral oil	0.1%	to	20%
- Polyglycerol 2 tetrastearate	0.1%	to	5%
- calendula extract	0	to	10%
- acrylates			
(cross-linked alkyl acrylate polymer in C10 - C30)			
	0.01%	to	1%
- Carbomer	0	to	1%
- Xanthan gum	0	to	1%
Neutralisation	pH	=6.5 to	7

11

Example 2: Emulsifier-free foundation

	- Sorbitan trioleate	0.1%	to	2%
	- Nylon	0	to	5%
5	- Lauroyl Lysine	0	to	10%
	- Talc	1%	to	10%
	- Titanium dioxide	1%	to	10%
	- C.I. 77492	0.01%	to	2%
	- C.I. 77491	0.01%	to	2%
10	- C.I. 77499	0.01%	to	1%
	- Esters	1%	to	25%
	- Preservatives	q.s.		
	Pemulen TR1	0.01%	to	1%
	Carbopol 940	0	to	1%
15	Veegum	0	to	1%
	Water	q.s.		
	TEA	pH	=	6.5

20 Example 3: Sun cream

	- Dibenzoylmethane	0.1%	to	5%
	- Octoyl methoxycinnamate	0.1%	to	10%
	- Titanium dioxide	0.1%	to	25%
	- Paraffin and titanium dioxide and iron oxide and			
25	methicone	0	to	15%
	- Alkylbenzoate in C12 - C15	0.5%	to	15%
	- Octyldodecyl neopentanoate	0.5%	to	15%
	- Monoi	0	to	5%
	- Cetyl alcohol	0	to	1%
30	- Cyclomethicone and dimethiconol	0	to	10%
	- Sorbitan trioleate	0.1%	to	5%

Best Available Copy

12

	- Tocopherol acetate	0	to	1%
	- Water or Avène spring water	q.s.		
	- Glycerine	0	to	10%
	- Cross-linked acrylate / alkylacrylate polymer in			
5	C 10 - C 30	0.01%	to	1%
	- Carbomer	0	to	1%
	- Hydroxypropylmethylcellulose	0	to	1%
	- Preservatives	q.s.		
	- Disodium EDTA	0	to	0.3%
10	- Fragrance			
	- Triethanolamine q.s.	pH 6	to	8
	- Free radical fixation agent	0	to	2%
	(flavenoids, hibiscus extract, carotene)			

15 Example 4: Chemical filter-free sun cream

	- Talc	0	to	10%
	- Titanium dioxide	0.5%	to	25%
	- Zinc oxide	0.5%	to	10%
	- Barium sulphate	0	to	5%
20	- Polyglyceryl-10 decastearate	0	to	5%
	- Plant oil	1%	to	20%
	- Mineral oil	1%	to	20%
	- Cross-linked acrylate / alkylacrylate polymer in			
	C 10 - C 30	0.01%	to	1%
25	- Carbomer	0	to	1%
	- Xanthan gum	0	to	1%
	- Water	q.s.		
	- Preservatives	q.s.		
	- TEA or AMP	pH 6	to	8

30

13

Example 5: Sun spray

	- Cinnamate	0	to	10%
	- Titanium dioxide suspension	0.5%	to	20%
	- Alkylbenzoate in C 12 - C 15	0	to	10%
5	- Octyldodecyl neopentonoate	0	to	10%
	- Sorbitan trioleate	0.1%	to	5%
	- Mineral oil	1%	to	10%
	- Preservatives	q.s.		
	- Water	q.s.		
10	- Pemulen TR2	0.01%	to	1%
	- Xanthan gum	0	to	1%
	- TEA q.s.	pH 6	to	8

Example 6: Broad-spectrum sun cream

15	- Cinnamate	0.5%	to	10%
	- Titanium dioxide dispersion in oil	0.5%	to	25%
	- POE-1 nonyl phenol	0.1%	to	5%
	- Mineral oil	1%	to	20%
20	- Cross-linked acrylate / alkylacrylate polymer in			
C 10	- C 30	0.01%	to	1%
	- Carbomer	0	to	1%
	- Hydroxypropylmethylcellulose	0	to	1%
	- AMP	pH	=6.5 to 7	
25	- Water	q.s.		

Example 7: Demonstration of photoprotection synergy

All the tests described below were conducted at the laboratories of Doctor CESARINI, Photobiologist,

30 INSERM L.R.T.P.H. 25 rue Manin - 75019 PARIS.

The protocol followed for the UVB protection studies on healthy volunteers is that of the FDA recommendation (Sunscreen products for over-the-counter Fed. Reg., 3: 28269 (1978)).

5 The results are recorded and filed at L.R.T.P.H.

The table and figure 1 below show the difference in synergy of a pair (cinnamate + ultrafine  $\text{TiO}_2$ ) in a conventional excipient (such as water/silicone) and in the excipient according to the invention.

10 For comparison purposes, we have identified the protection results for Cinnamate alone in the conventional water/silicone excipient.

15 TABLE 1: PROTECTION SYNERGY ACCORDING TO EXCIPIENT FOR  
1% OF ULTRAFINE  $\text{TiO}_2$  COMBINED WITH VARIABLE QUANTITIES  
OF CINNAMATE.

photoprotective cinnamate	1%	2%	6%	8%
UVB protection index				
CINNAMATE	1	2	6	8
CINNAMATE + $\text{TiO}_2$	2	4	8	12
conventional				
CINNAMATE + $\text{TiO}_2$	4	8	14	46
excipient according to				
invention				

20 Synergic activity is also observed for Formulations containing a concentration of 8% by weight of cinnamate and increasing concentrations of  $\text{TiO}_2$ . These comparative results is given in figure 2 appended.



Example 8: Proof of photostability and safety of the formulation

Four formulas prepared according to the invention, tested in the laboratory to obtain PIs varying from 4  
5 to 25, were challenged with a calculation of the protection index under natural sunlight, swimming and perspiration conditions under the supervision of Doctor CESARINI (LRTPH: INSERM).

Cream No. 1:

10 . Cinnamate 1%  
. TiO<sub>2</sub> 1%

in the excipient according to the invention.

Cream No. 2:

15 . Cinnamate 2%  
. TiO<sub>2</sub> 1%

Cream No. 3:

. Cinnamate 6%  
. TiO<sub>2</sub> 1%

Cream No. 4:

20 . Cinnamate 8%  
. TiO<sub>2</sub> 3%

The protocol is adapted to FDA recommendations and the Australian specification for remanence in water.

25 After application on thirteen health volunteer subjects of the four creams (at doses of 1 to 3 mg/cm<sup>2</sup>, depending on the indices), the volunteers underwent two 10-minute seawater swimming challenges alternated by a 10-minute drying period in the open air.

30 After 1 to 5 hours of exposure to the sun, proportional to the theoretical protection at the product dose applied and the individual sensitivity of

Best Available Copy

16

the subjects, the PI of the products and the remanence were calculated.

The results are as follows.

5 TABLE 2

	Lab PI	Outside PI	Lab. remanence	Pool remanence
Cream No. 1	5	4	85	85
Cream No. 2	8	7	79	100
Cream No. 3	15	17	94	86
Cream No. 4	21	22	88	77

10 It is noted that, after one day on a beach under optimal sunlight, swimming and perspiration conditions, the sun protections are just as effective as in the laboratory.

CLAIMS

1. Dermato-cosmetic formulation characterised in that it consists of a stable microsphere dispersion which comprises:

- an oily phase, constituting at least one metal  
5 oxide,
- an aqueous gel, containing the continuous phase,
- a lipophilic isolating agent.

2. Formulation according to claim 1, characterised  
10 in that the lipophilic isolating agent is a surfactant wherein the HLB is less than or equal to 3.

3. Formulation according to any of claims 1 and 2, characterised in that the lipophilic isolating agent is  
15 selected from the group comprising: sorbitan trioleate, sorbitan tristearate, diglycerol tetrastearate, polyglycerol and fatty acid ester, decaglycerol decastearate, glycerol mono and dioleate and propylene glycol, glycerol mono and dioleate, sorbide dioleate,  
20 nonylphenol POE-1, perfluor polymethyl isopropyl ether.

4. Formulation according to any of claims 1 to 3, characterised in that the microspheres of the oily  
phase comprise particles less than or equal to 20 µm in  
25 diameter.

5. Formulation according to any of claims 1 to 4, characterised in that the microspheres of the oily

phase comprise particles between 10 and 200 nm in diameter.

6. Formulation according to any of claims 4 and 5, characterised in that the metal oxide is selected from the group comprising titanium dioxide and zinc, iron, aluminium, zirconium and cerium oxides.

7. Formulation according to any of claims 1 to 6, characterised in that the aqueous gel comprises an acrylate and/or alkyl acrylate polymer.

8. Formulation according to any of claims 1 to 7, characterised in that the aqueous gel possibly contains a carboxyvinyl polymer.

9. Formulation according to any of claims 1 to 8, characterised in that it consists of a photoprotective formulation which also comprises at least one organic filter in the oily phase.

10. Formulation according to claim 9, characterised in that the organic filter is selected from the liposoluble UVB and/or UVA filters.

11. Formulation according to any of claims 1 to 10, characterised in that the metal oxide is present at a rate of 0.1 to 2.5% by weight of the finished formulation.

12. Formulation according to any of claims 1 to 11, characterised in that the lipophilic isolating agent is present at a rate of 0.1 to 5% by weight of the finished formulation.

5

13. Formulation according to any of claims 7 to 12, characterised in that the acrylate polymer is present at a rate of 0.01 to 2% by weight of the finished formulation.

10

14. Method to prepare a dermatological and/or cosmetic formulation according to any of claims 1 to 13, characterised in that:

a) a homogeneous mixture of the microparticles with the other ingredients of the oily phase is produced,

b) a lipophilic isolating agent is added to the mixture in step a),

c) a gel comprising an acrylic polymer in an aqueous phase is prepared,

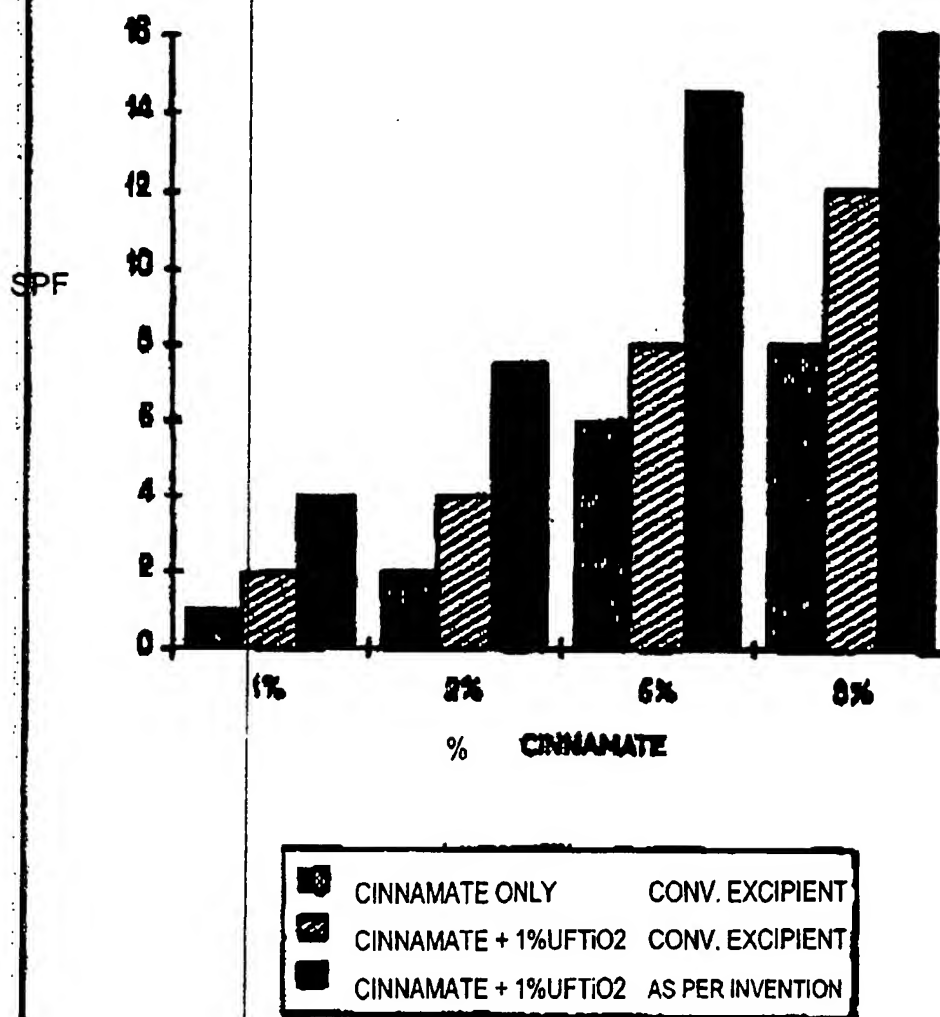
d) dispersion is carried out with stirring of the mixture obtained following step b) in the aqueous phase obtained following step c),

e) the dispersion obtained is neutralised with a base, so as to obtain a microdispersion with a pH between 6 and 8.

15. Formulation according to claims 1 to 11, characterised in that the oily phase may contain a monoparticulate derivative of biological origin such as Eumelanine.

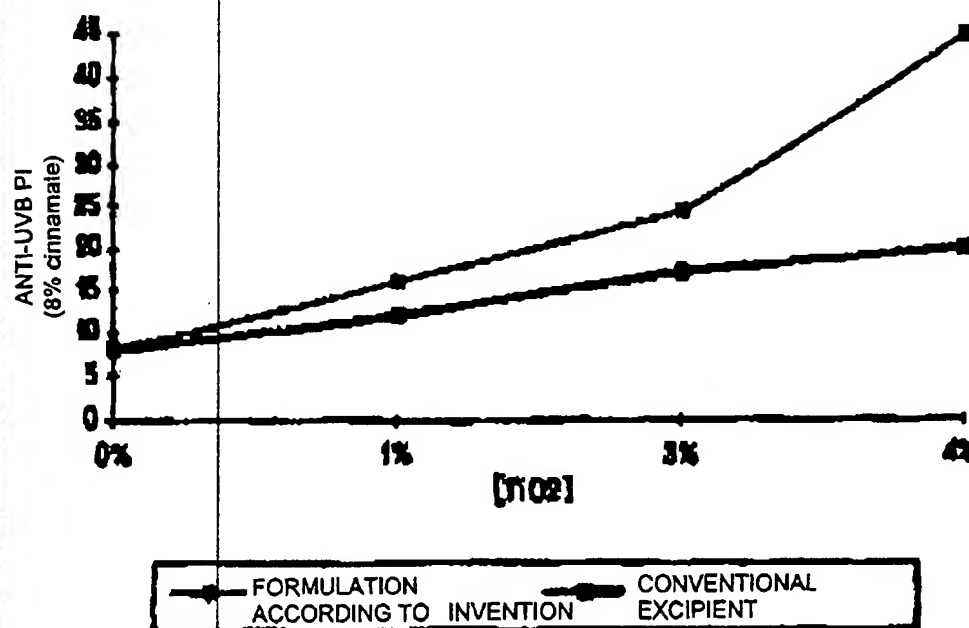
30

20

FIG. 1

Best Available Copy

21

FIG. 2

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 711 918**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **93 12998**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 7/42

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②2 Date de dépôt : 02.11.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 12.05.95 Bulletin 95/19.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *PIERRE FABRE COSMETIQUE —  
FR.*

⑦2 Inventeur(s) : *Msika Philippe et Coutelle Hervé.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf  
Warcoln Ahner.*

⑤4 Composition dermato-cosmétique, composition notamment photoprotectrice et leur procédé de préparation.

⑤7 La présente invention concerne une composition  
dermato-cosmétique caractérisée en ce qu'elle consiste en  
une dispersion stable de microsphères qui comprend:  
- une phase huileuse, contenant au moins un oxyde mé-  
tallique,  
- un gel aqueux, constituant la phase continue,  
- un agent isolant lipophile.  
Elle concerne également un procédé de préparation  
d'une telle composition.

FR 2 711 918 - A1





La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions pour usage topique, en dermatologie et/ou cosmétologie.

La multiplication des principes actifs pouvant être employés en applications topiques a conduit à rechercher des formulations permettant de faire coexister au sein d'une même composition, des principes actifs  
5 présentant des propriétés physico-chimiques très éloignées.

Pour résoudre les phénomènes d'incompatibilité entre les différents composants, les formulations sous forme d'émulsion eau/huile ou huile/eau ont été largement utilisées.

10 Toutefois, elles nécessitent la présence d'un ou plusieurs tensioactifs, qui ont généralement une action irritante sur la peau. En outre, dans le cas où les compositions renferment un agent particulaire, des problèmes de texture et d'acceptabilité cosmétique se posent, qui interdisent de trop fortes concentrations de particules et obligent à  
15 augmenter les concentrations des autres principes actifs. Enfin, après l'application, la persistance du film formé à la surface de la peau est réduite, en particulier pour les émulsions huile/eau car l'émulsion se rompt facilement en présence d'eau ou de transpiration ; ceci est particulièrement gênant dans le cas de compositions photoprotectrices  
20 destinées à être appliquées chez des sujets pouvant se baigner et chez lesquels il importe de maintenir une protection durable et efficace ; dans ce dernier cas, les manifestations d'intolérance engendrées par la présence de nombreux filtres (par exemple oxybenzone et PABA) créent un besoin pour des compositions où la teneur en ces composants  
25 pourraient être réduites.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront dans la suite de la description, peuvent être atteints avec une composition dermato-cosmétique caractérisée en ce qu'elle consiste en une dispersion stable de microsphères qui comprend :

- 30
- une phase huileuse, contenant au moins un oxyde métallique,
  - un gel aqueux, constituant la phase continue,
  - un agent isolant lipophile.

De préférence, dans les compositions selon l'invention, l'agent isolant lipophile est un agent de surface dont le HLB est inférieur ou égal à 3.

Les compositions selon l'invention sont des microdispersions. A la  
5 différence des émulsions de l'art antérieur, elles ne contiennent aucun constituant jouant sur la tension interfaciale classé dans les émulsionnants eau/huile ou huile/eau.

Il n'y a donc pas d'abaissement de la tension interfaciale avec formation de structure intermédiaire lamellaire, mais au contraire les  
10 agents de HLB  $\leq 3$  augmentent ce paramètre et dissocient la phase huileuse de la phase aqueuse.

En outre, dans le cas particulier des produits photoprotecteurs, la phase continue huileuse, était considérée comme indispensable pour une formulation satisfaisante, en particulier pour des photoprotecteurs  
15 lipophiles.

L'incorporation de la phase huileuse, contenant les oxydes métalliques dans la phase gel, met en évidence une incompatibilité notoire entre la phase gel et les oxydes métalliques. Il se forme un gel cassant, exsudant, rendant impossible la préparation de la microdispersion.

20 Cette incompatibilité a été surmontée de manière inattendue par les compositions de la présente invention.

Le gel aqueux comprend de préférence un polymère d'acrylate et/ou alkyle acrylate. De manière avantageuse, on utilise des polymères ramifiés d'acrylate/C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> alkylacrylates du type Pemulen ®  
25 commercialisés par BF Goodrich, en particulier les Pemulen ® TR1 et TR2. Le polymère acrylate est de préférence présent à raison de 0,01 à 2% en poids de la composition finie.

Un tel gel est constitué d'un réseau, dans lequel sont dispersées les microsphères huileuses en présence de l'agent de surface de HLB  $< 3$ .

30 Parmi les agents isolants lipophiles convenant pour les compositions selon l'invention, on peut citer : trioléate de sorbitan, tristéarate de sorbitan, diglycérol tétrastéarate, ester de polyglycérol et d'acides gras, décaglycérol décastéarate, glycérol mono et dioléate et propylène glycol, glycérol mono et dioléate, sorbide dioléate, POE-1  
35 nonylphénol, perfluor polyméthyl- isopropyl ether.

L'agent isolant lipophile est de préférence présent à une concentration comprise entre 0,1 et 5% en poids de la composition finie.

5 D'autres éléments peuvent être incorporés dans la phase aqueuse, afin notamment d'augmenter sa stabilité, de modifier la viscosité, la rhéologie et le toucher de ces gels, et notamment tout élément gélifiant d'origine naturelle ou de synthèse type Alginate, carraghénate, gomme Xanthane, Carbomer : Carbopol 934, 980, 940... ETD 2001, dérivé de cellulose (Méthocel...)

10 D'autres molécules hydrophiles peuvent être incluses pour donner un caractère hydratant, émollient et aussi des filtres solaires, hydrosolubles (Eusolex 232...).

De manière facultative, le gel aqueux des compositions selon l'invention contient un polymère carboxyvinyle, à une concentration comprise entre 0 et 5%.

15 Les microsphères de la phase huileuse contiennent des particules dont le diamètre est de préférence inférieur ou égal à 20  $\mu\text{m}$ . Les compositions selon la présente invention sont particulièrement adaptées à la formulation de particules de diamètre compris entre 10 et 200 nm, contenues dans les microsphères de la phase huileuse.

20 Selon l'un des aspects de l'invention, les particules sont choisies parmi les écrans minéraux ultrafins enrobés ou non, sous forme de poudre, d'empâtage huileux, de dispersion prête à l'emploi, comme par exemple :

.  $\text{TiO}_2$  ultrafin (de 10 à 150 nm)

25 - P 25 et T 805 (Degussa)  
- MT100 T (Unipex)  
- TiOveil (Tioxide)

.  $\text{ZnO}$  ultrafin (de 10 à 200 nm)

30 - Z Cote (Unipex)  
- Zinc Neutral (Harmann et Rheimer)  
- Spectravail (Tioxide)

. Autres oxydes métalliques (fer, cerium, aluminium, zirconium etc.)

Lesdites particules peuvent également être choisies parmi les mélanges de pigments de plus forte granulométrie comme l'oxyde de fer, micatitane,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ , Talc, de taille particulaire inférieure à 20  $\mu\text{m}$ . Ils peuvent, de manière facultative, être additionnés de sulfate de baryum ou

5 nitrure de Bore.

De préférence, les oxydes métalliques nanoparticulaires ou microparticulaires, sont enrobés par des composés lipophiles afin d'isoler électriquement les minéraux et d'optimiser leur stabilité dans la formulation.

10 L'enrobage peut se réaliser par tous composés isolants (lécithines, alumine, acide stéarique, acide aminé, ester, silicone...) antiradicalaires ou anti-oxydants, voire par certains filtres organiques liposolubles.

Le ou les oxydes métalliques sont de préférence présents à raison de 0,1 à 25% en poids de la composition finie.

15 La phase huileuse peut contenir en outre différents éléments entrant habituellement dans la constitution des phases huileuses des produits cosmétiques, esters, silicone volatil ou rémanent, principe actif huileux, des dérivés monoparticulaires de 10 à 40 nm, d'origine biologique, type Eumélanine purifiée et nanomisée (Sépia-Mélanink-Melio-

20 California), des conservateurs, des parfums, huiles végétales, huiles minérales, antioxydants, etc.

Selon un aspect particulièrement avantageux de l'invention, les compositions sont des compositions photoprotectrices consistant en une microdispersion d'une phase huileuse comportant des microparticules,

25 dans un gel aqueux en présence d'un agent de surface de HLB inférieur ou égal à 3, et qui contient en outre au moins un filtre organique.

Les filtres organiques liposolubles sont présents dans la phase huileuse et peuvent notamment être choisis parmi les composés suivants, aux concentrations maximales indiquées :

SUBSTANCES	CONCENTRATION MAXIMALE AUTORISEE
5 - Acide 4 aminobenzoïque - Sulfate de méthyle de N.N. N-triméthyl (oxo-2-bornylidène-3) méthyl-4 anilinium - Homosalate (DCI) - Oxybenzone (DCI)	15%  6% 15% 10%
10 - Acide-3 Imidazol-4 yl acrylique et son ester éthylique	2%
	(exprimé en acide)
- 3-3'-(1,4 phénylénédiméthylidène) bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-2,2,1)	
15 heptane-1-méthanesulfonique acide) et ses sels	10%
	(exprimé en acide)
- 4-N Dipropoxy aminobenzoate d'éthyl (mélange d'isomères)	5%
20 - 4-polyéthoxy aminobenzoate d'éthyl	10%
- 1-(4-aminobenzoate) de glycérol	5%
- 4-(diméthylamino)-benzoate d'éthyl-2 hexyle	8%
- Salicylate d'éthyl-2 hexyle	5%
25 - 4-méthoxycinnamate d'isopentyl (mélange d'isomères)	10%
- 4-méthony cinnamate d'éthyl-2 hexyle	10%
- 2-hydroxy 4-méthoxy 4-méthylbenzophénone (mexenone (DCI) )	4%
30 - Dioxybenzone	3%
- Menthyl anthranilate	5%
- Amyl diméthyl PABA	5%

	- Ethoxy éthyl p-méthoxycinnamate	3%
	- Diéthanolamine p-méthoxycinnamate	10%
	- Digalloyl trioléate	5%
	- Octocrylène	10%
5	- TEA salicylate	12%
	- Benzophénone-1	3%
	- Benzophénone-2	
	- Acide alpha- (oxo 2- bornylidène-3)- toluène-4 sulfonique et ses sels	6%
10		(exprimé en acide)
	- 3-(4'-méthylbenzylidène) camphre	6%
	- 3-benzylidène camphre	6%
	- 4-isopropyl-dibenzoylméthane	5%
	- Salicylate d'isopropyl-4 benzyle	4%
15	- Tert-butyl-4 phényl)-1 méthoxy-4 phényl)-3 propanedione-1,3	5%
	- 2, 4, 6-trianilino- (p-carbo-2' éthylhexyle-1' -oxi) 1, 2, 3 triazine)	5%
	- Benzophénone-5	
20	- Benzophénone-6	
	- Benzophénone-9	
	- Isopropyle méthoxycinnamate	

25 En effet, la Demanderesse a montré, de manière inattendue, qu'il existe une synergie d'activité photoprotectrice entre les filtres organiques et les filtres particuliers présents dans la phase huileuse des dispersions selon l'invention.

30 Cette synergie a été mise en évidence par la comparaison des résultats d'un couple filtre organique/écran minéral dans un excipient classique et dans les compositions selon l'invention. Elle permet de réduire le nombre et la quantité de filtres organiques en contact avec la peau.

L'une des hypothèses, par lesquelles on n'entend nullement limiter l'invention, est que grâce à l'individualisation des globules huileux photoprotecteurs par les composés très lipophiles, on note non seulement une compatibilité remarquable avec l'excipient, mais aussi une répartition  
 5 idéale des écrans minéraux à la surface de la membrane isolante.

De plus, la protection est identique dans le temps, les cristaux dispersés ne se réagglomérant pas dans la formulation. En assurant la dispersion des oxydes métalliques sur la peau après étalement de la  
 10 préparation par la présence du composé de HLB  $\leq 3$ , on potentialise la protection solaire par une synergie très importante entre l'absorption des filtres organiques et la réflexion intense des écrans minéraux dispersés.

On peut également utiliser des filtres chimiques hydrosolubles, qui sont alors présents dans la phase aqueuse continue.

La présente invention a également pour objet un procédé de  
 15 préparation d'une composition dermatologique et/ou cosmétologique, caractérisée en ce que :

- a) on effectue un mélange homogène des microparticules avec les autres composants de la phase huileuse,
- b) on ajoute au mélange de l'étape a) un agent isolant lipophile,
- 20 c) on prépare un gel comprenant un polymère acrylique dans une phase aqueuse,
- d) on effectue la dispersion sous agitation du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) dans la phase aqueuse obtenue à l'issue de l'étape c),
- e) on neutralise la dispersion obtenue par une base, afin d'obtenir une  
 25 microdispersion présentant un pH compris entre 6 et 8.

La formulation des compositions selon l'invention est donc effectuée par exemple de la façon suivante :

	1) Préparation de la phase aqueuse	1% à 99%
30	. Pemulen	
	. Carbomer	
	. Methocel HC	
	. Ingrédients aqueux	

Les composants sont dispersés dans l'eau et homogénéisés.

2) Préparation de la phase huileuse 1% à 80%

- . Oxydes métalliques ultrafins ou pigmentaires enrobés
- . Filtres organiques UVB-UVA
- . Ingrédient huileux

5 Mélanger de façon homogène à froid ou à chaud.

3) Isolant lipophile 0,1% à 5%

Ajouter l'agent de surface à la phase huileuse.

10 4) Réaliser la dispersion sous très forte agitation de la phase huileuse dans la phase aqueuse (l'inverse étant aussi possible).

5) Neutralisation de la phase externe par une base type TEA ou AMP.

15 Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Dans ces exemples on se référera aux figures suivantes :

Figure 1 : Comparaison des facteurs de protection solaire (FPS) obtenue avec 1% de  $\text{TiO}_2$  et des concentrations variables de cinnamate, dans des compositions selon l'art antérieur et dans des compositions selon l'invention.

Figure 2 : Comparaison des IP anti UVB avec 8% de cinnamate couplé à des concentrations croissantes de  $\text{TiO}_2$  ultrafin dans des compositions selon l'art antérieur et dans des compositions selon l'invention.

**Exemple 1 : Crème bébé à l'oxyde de zinc sans émulsionnant**

	- Oxyde de zinc	0,5% à 20%
30	- Huile de poisson	0,1% à 10%
	- Huile minérale	0,1% à 20%



	- Polyglyceryl 2 tétrastéarate	0,1% à	5%
	. extrait de calendula	0 à	10%
	. acrylates		
	(polymère réticulé d'alkylacrylates		
5	en C10 - C30)	0,01% à	1%
	- Carbomère	0 à	1%
	- Gomme xanthane	0 à	1%
	- Eau		
	Neutralisation	pH ≈	6,5 à 7

10

**Exemple 2 : Fond de teint sans émulsionnant**

	- Trioléate de Sorbitan	0,1% à	2%
	- Nylon	0 à	5%
15	- Lauroyl Lysine	0 à	10%
	- Talc	1% à	10%
	- Dioxyde de titane	1% à	10%
	- C.I. 77492	0,01% à	2%
	- C.I. 77491	0,01% à	2%
20	- C.I. 77499	0,01% à	1%
	- Esters	1% à	25%
	- Conservateurs	qsp	
	Pemulen TR1	0,01% à	1%
	Carbopol 940	0 à	1%
25	Veegum	0 à	1%
	Eau	qsp	
	TEA	pH ≈	6,5

**30 Exemple 3 : Crème solaire**

	- Dibenzoylméthane	0,1% à	5%
	- Octyl méthoxycinnamate	0,1% à	10%
	- Dioxyde de titane	0,1% à	25%

35

	- Paraffine et dioxyde de titane et oxyde de fer et méthicone	0	à	15%
	- Alkylbenzoate en C12 - C 15	0,5%	à	15%
	- Octyldodécyl néopentanoate	0,5%	à	15%
5	- Monol	0	à	5%
	- Alcool cétylique	0	à	1%
	- Cyclométhicone et diméthiconol	0	à	10%
	- Trioléate de sorbitan	0,1%	à	5%
	- Acétate de tocophérol	0	à	1%
10	- Eau ou eau de la source thermale d'Avène	qsp		
	- Glycérine	0	à	10%
	- Polymère réticulé acrylates / alkylacrylates en C 10 - C 30	0,01%	à	1%
	- Carbomère	0	à	1%
15	- Hydroxypropylméthylcellulose	0	à	1%
	- Conservateurs	qsp		
	- EDTA disodique	0	à	0,3%
	- Parfum			
	- Triéthanolamine qsp	pH 6	à	8
20	- Capteur de radicaux libres (flavonoïdes, extrait d'hibiscus, carotène)	0	à	2%

#### Exemple 4 : Crème solaire sans filtre chimique

25	- Talc	0	à	10%
	- Dioxyde de titane	0,5%	à	25%
	- Oxyde de zinc	0,5%	à	10%
	- Sulfate de baryum	0	à	5%
	- Polyglycéril-10 décastéarate	0	à	5%
30	- Huile végétale	1%	à	20%
	- Huile minérale	1%	à	20%
	- Polymère réticulé acrylates / alkylacrylates en C 10 - C 30	0,01%	à	1%

	- Carbomère	0	à	1%
	- Gomme xanthane	0	à	1%
	- Eau	qsp		
	- Conservateurs	qsp		
5	- TEA ou AMP	pH 6	à	8

**Exemple 5 : Spray solaire**

	- Cinnamate	0	à	10%
10	- Suspension de dioxyde de titane	0,5%	à	20%
	- Alkylbenzoate en C 12 - C 15	0	à	10%
	- Octyldodécyl néopentanoate	0	à	10%
	- Trioléate de sorbitan	0,1%	à	5%
	- Huile minérale	1%	à	10%
15	- Conservateurs	qsp		
	- Eau	qsp		
	- Pemulen TR2	0,01%	à	1%
	- Gomme xanthane	0	à	1%
	- TEA qsp	pH 6	à	8
20				

**Exemple 6 : Crème solaire spectre large**

	- Cinnamate	0,5%	à	10%
	- Dispersion de dioxyde de titane dans l'huile	0,5%	à	25%
25	- POE - 1 nonyl phénol	0,1%	à	5%
	- Huile minérale	1%	à	20%
	- Polymère réticulé acrylates / alkylacrylates en C 10 - C 30	0,01%	à	1%
	- Carbomère	0	à	1%
30	- Hydroxypropylméthylcellulose	0	à	1%
	- AMP	PH =		6,5 à 7
	- EAU	qsp		

**Exemple 7 : Mise en évidence de la synergie de photoprotection**

L'ensemble des tests décrits ci-dessous, a été réalisé aux Laboratoires  
du Docteur CESARINI : Photobiologiste INSERM L.R.T.P.H. 25 rue Manin -  
5 75019 PARIS-

Le protocole suivi pour les études de la protection UVB sur  
volontaires sains, est celui de la recommandation FDA (Sunscreen products  
for over-the-counter Fed. Reg., 3 : 28269 (1978).

Les résultats sont enregistrés et déposés au L.R.T.P.H.

10 Le tableau et la figure 1 ci-après relatent la différence de synergie  
d'un couple (cinnamate +  $\text{TiO}_2$  ultrafin) dans un excipient classique (type  
eau/silicone) et dans l'excipient relaté dans l'invention.

Pour base de comparaison, nous avons identifié les résultats de  
protection du Cinnamate seul dans l'excipient classique eau/silicone.

15

**TABLEAU 1 ; SYNERGIE DE PROTECTION SUIVANT L'EXCIPIENT  
POUR 1% DE  $\text{TiO}_2$  ULTRAFIN ASSOCIE A DES QUANTITES  
VARIABLES DE CINNAMATE.**

20	% de Cinnamate photoprotecteur	1%	2%	6%	8%
		Indice de protection UVB			
	CINNAMATE	1	2	6	8
25	CINNAMATE + $\text{TiO}_2$ classique	2	4	8	12
	CINNAMATE + $\text{TiO}_2$ + excipient selon l'invention	4	8	14	16
30					

Une synergie d'activité est également observée pour des  
compositions contenant une concentration de 8% en poids de cinnamate,  
et des concentrations croissantes de  $\text{TiO}_2$ . Ces résultats comparatifs sont  
35 représentés sur la figure 2 en annexe.

**Exemple 8 : Preuve de photostabilité et de sécurité de la formulation**

5 Quatre formules préparées selon l'invention, testées en Laboratoire pour avoir des I.P. variant de 4 à 25, ont été éprouvées par un calcul de l'indice de protection en conditions naturelles d'ensoleillement, de nage et de sueur sous le contrôle du Docteur CESARINI (LRTPH ; INSERM).

**Crème n° 1 :**

10	. Cinnamate	1%
	. Tio <sub>2</sub>	1%

dans l'excipient se référant à l'invention.

**Crème n° 2 :**

15	. Cinnamate	2%
	. Tio <sub>2</sub>	1%

**Crème n° 3 :**

20	. Cinnamate	6%
	. Tio <sub>2</sub>	1%

**Crème n° 4 :**

25	. Cinnamate	8%
	. Tio <sub>2</sub>	3%

Le protocole est adapté des recommandations de la FDA et de la norme australienne de rémanence à l'eau.

30 Après application sur treize sujets volontaires sains, des quatre crèmes (à des doses de 1 à 3 mg/cm<sup>2</sup>, selon les indices), les volontaires subissent deux épreuves de baignade en eau de mer de 20 minutes alternées par une période de séchage à l'air libre de 10 minutes.

Après une exposition solaire de 1 à 5 heures : proportionnelle à la protection théorique à la dose de produit appliquée et à la sensibilité individuelle des sujets, on calcule l'I.P. des produits et la rémanence.

Les résultats sont les suivants :

5

TABLEAU 2

		IP Labo	IP extérieur	Réman. labo	Réman. piscine
10	Crème n° 1	5	4	85	85
	Crème n° 2	8	7	79	100
	Crème n° 3	15	17	94	86
15	Crème n° 4	21	22	88	77

On remarque, qu'au bout d'une journée de plage d'ensoleillement, de baignade et de sueur dans des conditions optimales, les protections solaires sont tout aussi efficaces qu'en Laboratoire.

20

**REVENDEICATIONS**

1. Composition dermato-cosmétique caractérisée en ce qu'elle consiste en une dispersion stable de microsphères qui comprend :
- 5 - une phase huileuse, contenant au moins un oxyde métallique,  
- un gel aqueux, constituant la phase continue,  
- un agent isolant lipophile.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent isolant lipophile est un agent de surface dont le HLB est inférieur
- 10 ou égal à 3.
3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'agent isolant lipophile est choisi dans le groupe comprenant : trioléate de sorbitan, tristéarate de sorbitan, diglycérol tétrastéarate, ester de polyglycérol et d'acides gras, décaglycérol
- 15 décastéarate, glycérol mono et dioléate et propylène glycol, glycérol mono et dioléate, sorbide dioléate, POE-1 nonylphénol, perfluor polyméthyl-isopropyl ether.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les microsphères de la phase huileuse comprennent des
- 20 particules de diamètre inférieur ou égal à 20  $\mu$ m.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les microsphères de la phase huileuse contiennent des particules de diamètre compris entre 10 et 200 nm.
6. Composition selon l'une des revendications 4 et 5,
- 25 caractérisée en ce que l'oxyde métallique est choisi dans le groupe comprenant le dioxyde de titane et les oxydes de zinc, de fer, d'aluminium, de zirconium et de cerium.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le gel aqueux comprend un polymère d'acrylate et/ou alkyle
- 30 acrylate.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le gel aqueux contient éventuellement un polymère carboxyvinyle.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition photoprotectrice qui comporte en outre au moins un filtre organique dans la phase huileuse.

5 10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le filtre organique est choisi parmi les filtres UVB et/ou UVA liposolubles.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'oxyde métallique est présent à raison de 0,1 à 25% en poids de la composition finie.

10 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'isolant lipophile est présent à raison de 0,1 à 5% en poids de la composition finie.

13. Composition selon l'une des revendications 7 à 12, caractérisée en ce que le polymère acrylate est présent à raison de 0,01 à 2% en poids de la composition finie.

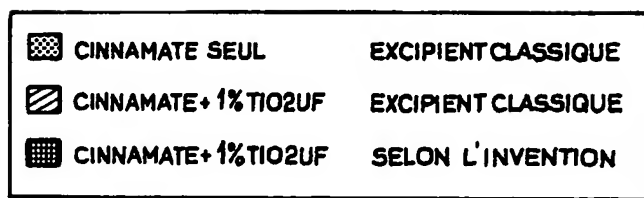
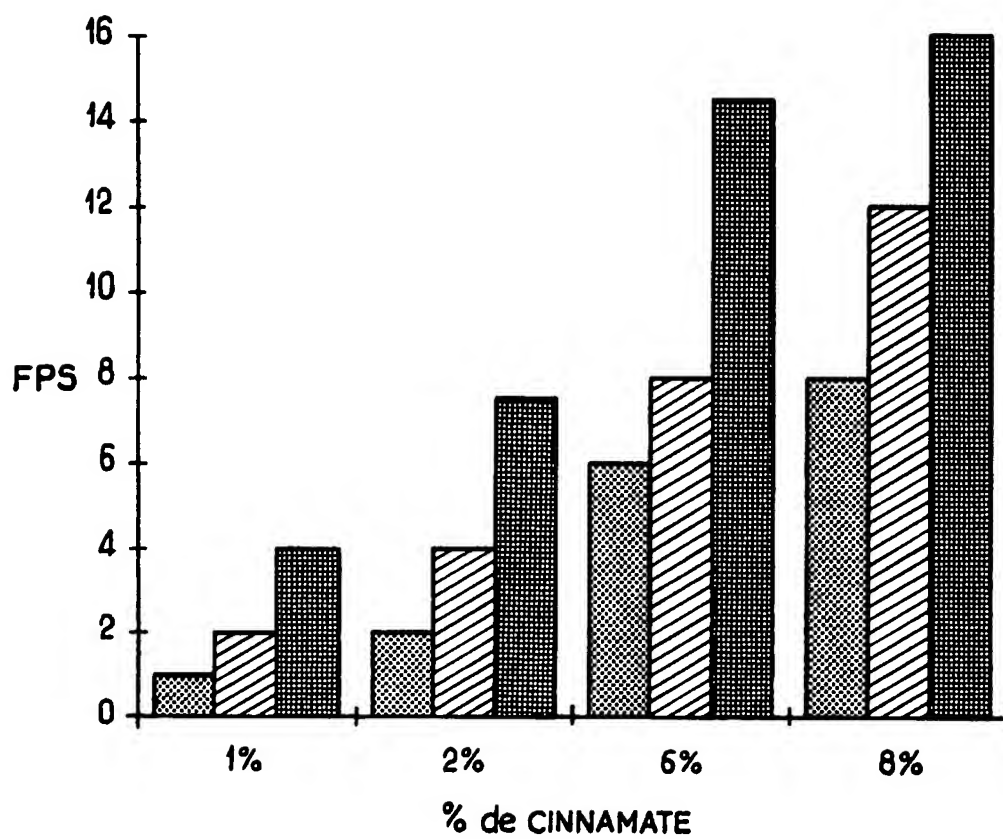
15 14. Procédé de préparation d'une composition dermato-cosmétique selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que :

- a) on effectue un mélange homogène des particules d'oxyde métallique avec les autres composants de la phase huileuse,
- b) on ajoute au mélange de l'étape a) un agent isolant lipophile,
- 20 c) on prépare un gel comprenant un polymère acrylique dans une phase aqueuse,
- d) on effectue la dispersion sous agitation du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) dans la phase aqueuse obtenue à l'issue de l'étape c),
- e) on neutralise la dispersion obtenue par une base, afin d'obtenir une  
25 microdispersion présentant un pH compris entre 6 et 8.

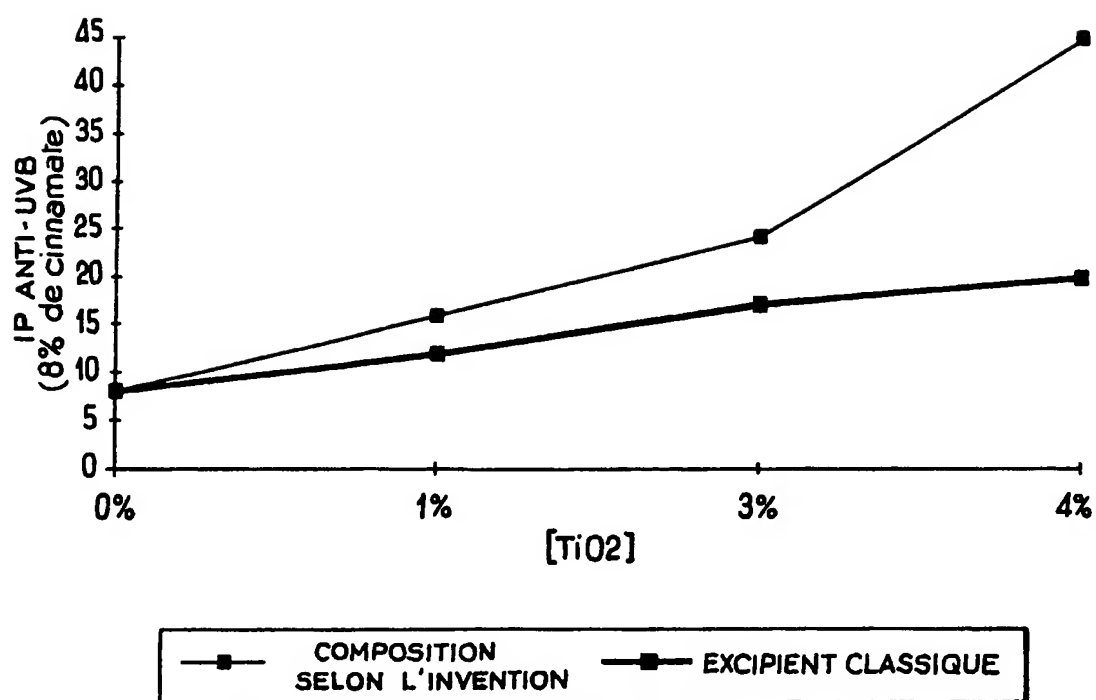
15. Composition selon les revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la phase huileuse peut contenir un dérivé monoparticulaire d'origine biologique de type Eumélanine.



1 / 2

FIG. 1

2 / 2

FIG. 2

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2711918

N° d'enregistrement  
national

FA 492495  
FR 9312998

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	EP-A-0 610 926 (BEIERSDORF) * le document en entier * ---	1-14
E	EP-A-0 599 687 (L'OREAL) * le document en entier * ---	1-14
A	EP-A-0 535 972 (TIOXIDE SPECIALTIES LIMITED) * le document en entier * ---	1-14
A	EP-A-0 559 320 (TIOXIDE SPECIALTIES LIMITED) * le document en entier * ---	1-14
A	EP-A-0 530 085 (L'OREAL) * le document en entier * ---	1-14
A	EP-A-0 433 086 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS INC.) * le document en entier * -----	1-14
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 9)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
9 Septembre 1994		Fischer, J.P.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication  ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1500 (04/92) (POC/CL)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**